

氏 名	道上 知美
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	第 5 2 1 7 号
学位授与年月日	平成 2 0 年 3 月 3 1 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
学 位 論 文 名	Single-stranded DNA as an immunohistochemical marker of neuronal damage in human brain: An analysis of autopsy material with regard to the cause of death (法医剖検例における 1 本鎖 DNA を指標とした脳神経細胞傷害の定量形態学的分析)
論文審査委員	主 査 教 授 前田 均 副 査 教 授 森 啓
	副 査 教 授 溝端 康光

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】剖検例における脳神経細胞の傷害度を定量的に分析するため、アポトーシスの指標のひとつである 1 本鎖 DNA (ssDNA) に対する免疫染色を行い、その陽性率を死因別および脳部位別に比較検討した。

【対象および方法】当教室における剖検 305 例(死後 48 時間以内)の前頭葉皮質、淡蒼球および中脳黒質について抗 ssDNA 抗体による免疫組織染色を行った。死因の内訳は、頭部外傷 60 例、鈍器損傷 39 例、鋭器損傷 28 例、窒息 26 例、溺死 15 例、火災死 66 例、火災以外の一酸化炭素(CO)中毒 6 例、急性薬物中毒 12 例、心臓性突然死 29 例、脳血管障害 12 例、重度感染症 12 例であった。400 倍率下 5 視野における全神経細胞数および核 ssDNA 陽性神経細胞数を計測し、陽性率を算出した。

【結果】神経細胞の核 ssDNA 陽性像は各部位に認められ、年齢、性別や死後経過時間との関連はみられなかった。部位別にみると、淡蒼球と中脳黒質には陽性率に中等度の相関がみられたが、それらと前頭葉皮質との相関は乏しかった。死因別にみると、前頭葉皮質では陽性率に有意な差は認められなかった。淡蒼球および中脳黒質では、遷延性頭部外傷、急性薬物中毒の陽性率が有意な高値を示した($p < 0.05$)。また、淡蒼球では、CO 中毒と重度感染症の陽性率が高値を示した。一方、心臓性突然死や溺死などの急死例ではいずれの部位でも陽性率は低値であった。受傷後生存時間 24 時間以内の頭部外傷例では、前頭葉皮質および淡蒼球で受傷後経過時間に関連した陽性率の増加がみられた。淡蒼球では脳幹損傷群、中脳黒質では脳挫傷群で受傷後経過時間と陽性率に有意な相関がみられた。

【結論】脳神経細胞の核 ssDNA 陽性率は、死因や生存時間に関連し、特に淡蒼球でその傾向が顕著であった。その定量形態学分析は早期脳神経傷害の評価の一助となる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

法医剖検診断において中枢神経傷害の客観的重症度評価は重要かつ困難な課題の 1 つである。本研究は、剖検例の脳神経細胞の傷害度を定量的に分析するため、アポトーシスの指標のひとつである 1 本鎖 DNA (ssDNA) に対する免疫染色を行い、その陽性率を死因別および脳内部位別に比較検討したものである。

研究対象は死後 48 時間以内の法医学解剖 305 例で、死因の内訳は頭部外傷 60 例、鈍器損傷 39 例、鋭器損傷 28 例、窒息 26 例、溺死 15 例、火災死 66 例、火災以外の一酸化炭素中毒 6 例、急性薬物中毒 12 例、心臓性突然死 29 例、脳血管障害 12 例および重度感染症 12 例である。各例の前頭葉皮質、淡蒼球および中脳のホルマリン固定・パラフィン包埋切片について抗 ssDNA 抗体による免疫染色を行い、400 倍率下で 5 視野における全神経細胞数および核 ssDNA 陽性神経細胞数を計測し、陽性率を算出した。

その結果、神経細胞の核 ssDNA 陽性像は上記の各部位に明瞭に認められ、年齢、性別や死後経過時間との関連はみられなかった。各部位の陽性率を比較すると、淡蒼球と中脳黒質の間には中等度の相関がみられたが、それらの部位と前頭葉皮質との間の相関は低かった。死因との関連をみると、前頭

葉皮質の陽性率には各死因間に有意な差は認められなかったが、淡蒼球および中脳黒質では遷延性頭部外傷と急性薬物中毒の陽性率が有意な高値を示した ($p < 0.05$)。また、淡蒼球の陽性率は一酸化炭素中毒と重度感染症においても有意な高値を示した。一方、心臓性突然死や溺死などの急死例ではいずれの部位でも陽性率は低かった。さらに、受傷後生存時間 24 時間以内の頭部外傷例では、前頭葉皮質および淡蒼球において生存時間に関連した陽性率の増加がみられた。頭部外傷の種類別にみると、淡蒼球では脳幹損傷群、中脳黒質では脳挫傷群の陽性率が生存時間との有意な相関関係を示した。頭部外傷以外の鈍器損傷例では中脳黒質の陽性率と受傷後生存時間との間に相関がみられている。

以上の結果から、脳神経細胞の核 ssDNA 陽性率は死因や生存時間に関連し、その定量形態学分析は早期脳神経傷害の評価の一助となる可能性が示唆された。本研究の成果は、法医学実務における死因診断および致死性病態分析上意義深い新たな知見を提供したものと評価される。よって著者は博士(医学)の学位を授与するに値するものと判定された。